

VU Research Portal

Fetal brain imaging in pregnancies at risk for preterm birth

Rosier-van Dunné, F.M.F.

2010

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Rosier-van Dunné, F. M. F. (2010). *Fetal brain imaging in pregnancies at risk for preterm birth*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Historisch wordt intrapartum asfyxie beschouwd als een belangrijke oorzaak voor een abnormale neurologische uitkomst, zoals hersenverlamming. Er is echter substantieel bewijs dat de meerderheid van de hypoxische-ischemische incidenten hebben plaatsgevonden vóór de geboorte. Dit groeiend inzicht ondersteunt de noodzaak om studies uit te voeren naar het vóórkomen van hersenschade voor de geboorte in hoog risico zwangerschappen. Hiertoe is echoscopische beeldvorming van de foetale hersenen beschikbaar, waarbij bloedingen en cystes kunnen worden opgespoord en vervolgd onder nauwgezette controle van de foetale en neonatale parameters en adequate neurologische follow-up.

Deze dissertatie beschrijft de resultaten van een verkennende studie naar echografische beeldvorming van de foetale hersenen in de zwangerschappen die bedreigd worden door vroeggeboorte. De populatie van 124 foetussen werd bestudeerd in het Tygerberg Hospital, Belville, Zuid-Afrika.

Deze studie is uitgevoerd in samenwerking tussen de Faculteit der Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit en de afdeling Verloskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland, afdeling Neonatologie, Leids Universitair Medisch Centrum en het Tygerberg Ziekenhuis, Universiteit van Stellenbosch, Zuid-Afrika.

Het vóórkomen van echoscopische veranderingen in echogeniciteit, zoals een verdichtingen (toegenomen echogeniciteit) of cyste vorming (transsonic gebied binnen in de foetale hersenen werden onderzocht en de evolutie van deze bevindingen werden vervolgd voor en na de geboorte. Parameters van de foetale hartritmes en foetale motoriek werden bestudeerd en gerelateerd aan de echografische hersenen bevindingen. Na de geboorte werd de placenta onderzocht en werden pathologische veranderingen gerelateerd aan de echografische hersenen bevindingen. Tot een leeftijd van 6 jaar werden de kinderen vervolgd om een relatie tussen echografische hersenen bevindingen voor de geboorte te relateren aan een abnormale neurologische uitkomst (motorische of mentale stoornissen).

Hoofdstuk 1 bespreekt de algemene inleiding en achtergrond van de studie en geeft een overzicht van de huidige kennis over prevalentie, risicofactoren en pathofysiologie van hersenschade rond de geboorte en de methodologie van de hersenechografie bij de foetus. Het beschrijft de hoofdlijnen van het proefschrift.

Hoofdstuk 2 beschrijft de prevalentie en evolutie van echografische bevindingen in de drie gebieden van de foetale hersenen die gevoelig zijn voor hypoxische, ischemische of inflammatoire schade. De onderzochte populatie bestond uit 124 kinderen van de zwangerschappen een verhoogd risico op vroeggeboorte als gevolg van een hypertensieve aandoening van de zwangerschap (HD) (n = 64) of premature weeën activiteit (PTL) (n = 60) tussen de 26 en 34 weken zwangerschapsduur (*gestational age* GA). Bij inclusie hadden 66% van alle foetussen milde of matige veranderingen in echogeniciteit in een of meer gebieden van de hersenen. Deze echodensiteiten waren aanwezig in de periventriculaire witte stof (PVE) in 52%, in de intraventriculaire gebied (IVE) in 18% en in de diepe grijze stof van de basale ganglia en thalami (BGTE) in 28%. Er bestond overlap in echodensiteiten in de drie hersengebieden in 35/124 foetussen, en slechts bij 38 foetussen werden geen veranderingen gevonden. Echodensiteiten werden gevonden tijdens de hele zwangerschapsduur (GA) periode (26 tot 34 weken) en werden gelijkmatig verdeeld over zwangerschappen met HD of PTL. In de 25 foetussen bij wie met een seriële echo-onderzoek kon worden uitgevoerd vóór de geboorte, was er sprake van een dynamisch proces van het verschijnen, persisteren, toenemen of afnemen van echodensiteiten in alle drie de hersengebieden. Van de PVE die echogeniciteit van de plexus choroideus overschreden (PVE graad IB en II), persisteerde ten

minste 50% na de geboorte. Ten minste 38% van de IVE en 32% van de BGTE persisterden na de geboorte.

Hoofdstuk 3 doet verslag van een case-control studie van 20 foetussen met een matige PVE (IB graad II), IVE (graad II-III) en/of BGTE (gelokaliseerd) gecorrigeerd voor GA, foetale groei restrictie (foetale buikomtrek <10e percentiel) en klinische ziekte (8 HD en 12 PTL) met 20 foetussen zonder echodensiteiten. Er was geen significant verschil in anti-hypertensieve medicatie of betamethason toediening tussen de twee groepen. Computer analyse van foetale hartritme parameters werd uitgevoerd met behulp van een Sonicaid 8000-systeem (Sonicaid Ltd, Chichester). Foetale hartritme parameters, zoals basale hartfrequentie, periodes van hoge en lage hartritme-variabiliteit, z.n. *long-term variability* en *short-term variability* werden geïdentificeerd, en uitgezet in de 2.5th, 50e en 97.2th percentielen lijnen van een normale populatie. De uitkomst van de studie was dat er geen statistisch verschil werd gevonden voor enige hartritme parameter tussen foetussen met en zonder matige echodensiteiten. Zowel voor de cases en de controles was de hartritme variabiliteit verdeling aanmerkelijk lager dan voor de normale populatie (χ -kwadraat test, $p < 0,001$), hetgeen de gecompromitteerde status van deze hoogrisico populatie illustreerde.

In **hoofdstuk 4** wordt de kwaliteit van de spontane bewegingspatronen, z.n. *general movements* (GMs), en GM parameters (amplitude, snelheid en de complexiteit) in verband gebracht met de aanwezigheid van milde en matige echodensiteiten in de hersenen bij 121 foetussen. GMs werden geclassificeerd als abnormaal in 58% van de foetussen. De variabiliteit van de amplitude van GMs was het meest frequent af genomen (96%), terwijl zowel de snelheid en de complexiteit werden beïnvloed in 59%. Zoals verwacht, kwamen abnormale GMs significant vaker voor in de HD-groep ($n = 63$) vergeleken met de PTL-groep ($n = 58$) ($p = 0,015$), bij verminderde hoeveelheid vruchtwater (oligohydramnion) versus bij normaal vruchtwater ($p = 0,002$), en bestond er een trend voor abnormale GMs bij foetussen die klein voor zwangerschapsduur (*small for gestational age*) vs normaal gegroeide foetussen (*appropriate for gestational age*) ($p = 0,058$). De prevalentie van geringe (39%) en matige (31%) echodensiteiten (in de drie hersengebieden gecombineerd) waren niet significant verschillend tussen de HD en PTL-groep. De voorspellende waarden van abnormale GMs werden berekend voor matige echodensiteiten (PVE IB- II, IVE II-III, gelokaliseerde BGTE) in de drie hersengebieden apart en gecombineerd. Er was sprake van een hoge negatief voorspellende waarde en een goede sensitiviteit van GMs voor matige echodensiteiten (0,73 en 0,65 respectievelijk), met name voor PVE (0,96 en 0,85 respectievelijk). De specificiteit van GMs voor matige echodensiteiten was echter laag.

Hoofdstuk 5 rapporteert over de GM kwaliteit in de perinatale periode en de relatie tot matige echogeniciteit veranderingen in de hersenen. In 94/124 gevallen, werden GMs en de hersenen zowel vóór als in de week na de geboorte beoordeeld. Foetale GMs waren abnormaal in 64%, waarvan 68% binnen 7 dagen na de geboorte normaliseerde. Er werd gevonden dat foetale GMs significant waren gerelateerd aan postnatale GMs ($p = 0,045$). Maar matige echogeniciteit veranderingen in de foetale hersenen en klinische parameters waren niet significant gerelateerd aan neonatale GMs.

Hoofdstuk 6 beschrijft de relatie tussen placenta histologisch onderzoek en foetale hersen echodensiteiten. Van 77 foetussen werd de placenta na de geboorte macroscopisch en microscopisch onderzocht. De zwangerschappen werden gecompliceerd door HD in 42 en door PTL in 35. Van de placenta's bleek in 79% uteroplacentaire hypoperfusie, inflammatoire kenmerken of een combinatie hiervan aanwezig. Echodensiteiten waren aanwezig in de

hersenen van 73% van de foetussen (44 milde, 29 matige). Matige echodensiteiten waren gelijkmatig verdeeld over gevallen met uteroplacentaire hypoperfusie en inflammatoire eigenschappen in de placenta. PVE graad IB was altijd geassocieerd met de placenta pathologie. De sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van de placenta pathologie voor matige echodensiteiten waren hoog (0.91 en 0.88, respectievelijk), terwijl de specificiteit en positief voorspellende waarde laag was (0,27 en 0,34 respectievelijk). Normale placenta histologie voorspelde geen of milde echodensiteiten, ter ondersteuning van de hypothese dat het laatste fysiologisch zijn. Placenta pathologie was altijd aanwezig zijn in geval van graad IB PVE, die vermoedelijk milde of vroege vormen van witte stof schade vertegenwoordigen.

In **hoofdstuk 7** wordt de neurologische uitkomst van de onderzochte foetussen gepresenteerd. De neonaten van de bestudeerde populatie had een mediane GA bij de geboorte van 31 weken (tussen 26-43), de perinatale sterfte bedroeg 12,5% en de extra sterfte in het eerste jaar 6,5%. Op één jaar gecorrigeerde leeftijd en 2 en 6 jaar chronologische leeftijd werden een standaard neurologisch onderzoek verricht en Griffith's ontwikkelings test gedaan. Een samengestelde uitkomst werd gedefinieerd als normale of abnormale ontwikkeling (dood of een ontwikkelingsstoornis gedefinieerd als hersenverlamming, doofheid, blindheid en/of een abnormale Griffith's test). Van de 101 overlevende kinderen werden 89% onderzocht op een leeftijd van 1 en 2, en 67% van 6 jaar. Het resultaat was een abnormale neurologische ontwikkeling in 24/124 (19%). Foetale matige IVE waren gerelateerd met hersenverlamming op 6 jarige leeftijd. Neonatale matige IVE waren gerelateerd met een abnormale Griffith's test op 2 jarige, hersenverlamming op 2 en 6 jarige leeftijd, en met de samengestelde uitkomst. Van de zwangerschap gerelateerde kenmerken (leeftijd van de moeder, ras, rookgewoonten, graviditeit/ pariteit, aanwezigheid van HD of PTL, voorgeschreven medicatie, foetale groei en de Doppler indices van navelstreng arterie) was slechts afwezige of omgekeerde eind diastolische flow in de arteria umbilicalis gerelateerd aan de samengestelde uitkomst. Van de neonatale kenmerken (GA bij de geboorte, geboortegewicht, Apgar scores <7 na 5 min, manier van bevallen, geslacht, duur van mechanische ventilatie, sepsis, grote chirurgische ingrepen en insulden/meningitis) waren GA bij de geboorte, geboortegewicht, Apgar scores <7 na 5 min en insulden/meningitis gerelateerd aan de samengestelde uitkomst. In de multiple regressie analyse was slechts de zwangerschapsduur bij geboorte gerelateerd aan het samengestelde resultaat ($p = 0,005$). Kinderen met een matige echodensiteiten na de geboorte, maar geen enkele voor, hadden het hoogste risico op een abnormale samengestelde uitkomst (55%). Matige echodensiteiten in de foetale hersenen waren niet gerelateerd aan GA bij de geboorte, geboortegewicht, Apgar scores <7 na 5 min en hadden geen betrekking tot de neurologische ontwikkeling, samengestelde uitkomst (foetale, neonatale sterfte of abnormale neurologische uitkomst). Dit wijst op het belang de plasticiteit en adaptieve mechanismen van de immature foetale hersenen. GA bij de geboorte was de belangrijkste voorspeller van de samengestelde uitkomst.

Hoofdstuk 8 bediscussieert de bevindingen van de verschillende studies van dit proefschrift en reflecteert op mogelijke verklaringen van de resultaten. Deze prospectieve studie in een grote populatie van zwangerschappen, die gecompliceerd door een van beide HD of PTL, toonde in twee derde echogeniciteit veranderingen in de foetale hersenen. De milde echodensiteiten in de periventriculaire witte stof, het ventrikel systeem, en basale ganglia/thalami kwamen frequent voor in deze hoog risico populatie. Sommige van deze echodensiteiten vertegenwoordigen waarschijnlijk normale maturatie fenomenen of ten hoogste mild en/of voorbijgaande schade. De matige echogeniciteit veranderingen in de drie gebieden, met name diegene die persisteerden na de geboorte vertegenwoordigen

waarschijnlijk milde of een vroeg stadium van (voorbijgaande) schade. Interpretatie van foetale echogeniciteit veranderingen moet met de nodige voorzichtigheid plaatsvinden, met in achtneming van de gradering, uitbreiding en bij voorkeur slechts na serieel onderzoek. Normale GMs waren geassocieerd met afwezigheid van echodensiteiten. Hoewel van waarde voor de evaluatie van de huidige foetale conditie, kan de beoordeling van GM kwaliteit niet die foetussen identificeren met een matige echodensiteiten in de drie regio's van belang. Foetale hartritme bewaking kan in de preterm periode gecompromiteerde foetussen identificeren die een lage hartslag variabiliteit tonen, maar geautomatiseerde hartritme monitoring kan geen foetussen identificeren met een matige echodensiteiten in de drie bestudeerde hersengebieden. Placenta pathologie werd gevonden in 79% van de gevallen en was altijd aanwezig is geval van PVE graad IB. Dit ondersteunt onze hypothese dat matige PVE milde of vroeg stadium witte stof schade vertegenwoordigt. Deze studie bevestigde bovendien de aanwezigheid van zowel de utero-placentaire hypoperfusie en inflammatoire kenmerken in de placenta van de foetussen van zwangerschappen met HD. Foetale matige echodensiteiten hebben geen betrekking op abnormale neurologische of mentale ontwikkeling of op perinatale sterfte na correctie voor GA bij de geboorte. Op basis van recente literatuur en de resultaten van deze studie, lijkt het verstandig om niet te handelen op basis van één enkel foetaal hersen echoscopisch onderzoek.

Onze algemene onderzoeksresultaten wijzen erop dat perinatale klinische parameters behulpzaam kunnen zijn voor het voorspellen van de uitkomst van foetussen van hoog risico zwangerschappen. Serieel echoscopisch onderzoek van de hersenen voor en na de geboorte kan bijdragen tot begrip van de reacties van de zich ontwikkelende hersenen op ongunstige omstandigheden. Echter, screening op aangeboren hersenletsel in het derde trimester van de zwangerschap met een hoog risico moet nog verder worden ontwikkeld. Het belang van interdisciplinaire samenwerking tussen specialisten actief op het gebied van de bewaking van de foetus en de preterm neonat wordt benadrukt.